

UNE
Théorie pathogénique des Accidents

PROVOQUÉS

PAR LES SÉRUMS PRÉCIPITANTS

Extension à la pathogénie des accidents anaphylactiques
et à la pathogénie des états morbides infectieux

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 27 Avril 1920

PAR

Jules DESFOUR

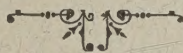
Né à Roquefort-des-Corbières (Aude), le 12 Janvier 1893

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

(CROIX DE GUERRE)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la thèse	{	VIRES, professeur, <i>président.</i>	{	<i>Assesseurs.</i>
		HEDON, professeur.		
		RIMBAUD, agrégé.		
		LISBONNE, agrégé.		



MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1920

UNE
THÉORIE PATHOGÉNIQUE DES ACCIDENTS

PROVOQUÉS

PAR LES SÉRUMS PRÉCIPITANTS

Extension à la pathogénie des Accidents anaphylactiques et à la pathogénie
des états morbides infectieux



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MEDECINE

N° 134

UNE

Théorie pathogénique des Accidents

PROVOQUÉS

PAR LES SÉRUMS PRÉCIPITANTS

Extension à la pathogénie des accidents anaphylactiques
et à la pathogénie des états morbides infectieux

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 27 Avril 1920

PAR

Jules DESFOUR

Né à Roquefort-des-Corbières (Aude), le 12 Janvier 1893

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

(CROIX DE GUERRE)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la thèse

{ VIRES, professeur, *président*.
HEDON, professeur.
RIMBAUD, agrégé.
LISBONNE, agrégé.

{ Assesseurs.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1920



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✱).....	DOYEN.
N.....	ASSESSUR.
IZARD.....	SECRÉTAIRE.

Professeurs

Chirurgie chirurgicale.....	MM. TEDENAT (O ✱)
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET (✱).
Physique médicale.....	IMBERT (✱).
Botanique et histoire naturelle médicales.....	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE (O ✱)
Clinique ophtalmologique.....	TRUC (O ✱).
Physiologie.....	HEDON (✱).
Histologie.....	VIALLETON.
Clinique médicale.....	DU CAMP (✱)
Anatomie.....	GILIS (✱).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ESTOR.
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL (✱).
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOSC.
Hygiène.....	BERTIN-SANS (H.
Clinique obstétricale.....	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale.....	VIRE (✱).
Anatomie pathologique.....	MASSABEAU (✱)
Chimie biologique et médicale.....	DERRIEN (✱)
Microbiologie.....	N.....
Pathologie interne.....	N.....
Clinique médicale.....	N.....
Médecine légale et toxicologie.....	N.....

Professeurs adjoints : MM. DR ROUVILLE, MOURET, VEDEL.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeur honoraire : M. E. BERTIN-SANS (✱)

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique gynécologique.....	MM. DR ROUVILLE, prof. adj.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURET, profes.-adj.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées...	VEDEL, profes.-adj.
Clinique des maladies des voies urinaires...	JEANBRAU (O ✱ ✱) a.l. (ch. dec.
Médecine opératoire.....	SOUBEYRAN ✱ ✱, a. l. (c. c.)
Pathologie externe.....	RICHE, agrégé. (ch. de c.)
Clinique annexe des maladies des vieillards...	EUZIERE, agrégé. (ch. d. c.)
Accouchements.....	P. DELMAS, agrégé. (c. c.)
Matière médicale.....	CABANNES, agrégé. (c. c.)
Microbiologie.....	LISBONNE, agrégé, (ch. dec.
Stomatologie.....	WATON ✱ (✱) doct. (c. c.)

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. CABANNES.	MM. ETIENNE.
GRYNFELT (✱).	P. DELMAS.	LISBONNE.
LEENHARDT.	EUZIERE.	PECH ✱ (ch. d'agr. l.
GAUSSEL (✱ ✱).	J. DELMAS (✱).	
RICHE.	RIMBAUD ✱.	

Examineurs de la thèse :

MM. VIRE, professeur, <i>président.</i>		MM. RIMBEAUD, agrégé.
HEDON, professeur.		LISBONNE, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES PARENTS, A MES AMIS

J. DESFOUR.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRES

A MON JURY DE THÈSE

A TOUS MES MAÎTRES

DE LA

FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

J. DESFOUR.

UNE
THÉORIE PATHOGÉNIQUE DES ACCIDENTS

PROVOQUÉS

PAR LES SÉRUMS PRÉCIPITANTS

Extension à la pathogénie des accidents anaphylactiques
et à la pathogénie des états morbides infectieux

I

INTRODUCTION

LES RÉACTIONS HUMORALES. — LES SÉRUMS PRÉCIPITANTS.

LIMITATION DU SUJET

Le chapitre des réaction humorales est certainement celui de la pathologie générale qui s'est enrichi, durant ces vingt-cinq dernières années, des découvertes les plus intéressantes et les plus fécondes en ce qui concerne cet immense et complexe problème que le professeur Grasset a appelé l'antixénisme.

Il est incontestable que les « humeurs » ont, de tout temps, joué un grand rôle dans la pathogénie des maladies. Ce rôle qu'on leur attribuait autrefois empiriquement, a été confirmé de nos jours, grâce à l'aide si précieuse et si indispensable de la biophysique et de la biochimie, qui sont venues, par l'intermédiaire du laboratoire, apporter à la médecine la précision rigoureuse des expériences qui leur sont propres et permettre ainsi le jalonnement scientifique de ces questions encore si confuses que sont l'immunité, l'anaphylaxie, la pathogénie de tous les états morbides.

Ceux qui, les premiers, ont cherché dans cette voie, ont aussitôt compris que les réactions physiques et chimiques humorales pourraient expliquer un jour tous les phénomènes pathologiques. Leur prévision semble vouloir se réaliser : des innombrables recherches, des patientes expériences tentées dans tous les laboratoires de tous pays, sont nées des théories diverses, divergentes sans doute encore sur bien des points ; mais il n'est cependant pas douteux, semble-t-il, que dans un avenir assez prochain, la comparaison de ces différentes théories ne permette une interprétation rationnelle, entraînant toutes les convictions, de tous les phénomènes pathologiques.

* * *

La réaction humorale-base (pourrait-on dire), celle de laquelle toutes les autres découlent, est la formation des anticorps.

On peut la formuler ainsi :

L'introduction dans un organisme de corps étrangers : globules de sang d'une espèce différente, microbes, subs-

tances albuminoïdes, dérivant directement d'une cellule vivante, sérum du sang, toxines des microbes, d'*antigènes* en un mot, fait naître, dans les humeurs de cet organisme, des produits spéciaux, des *anticorps*, dont les propriétés, nous allons le voir, sont différentes, mais dont le but paraît être le même: la lutte contre l'étranger.

Ces anticorps, en effet, agissent sur les antigènes, soit en les détruisant, soit en les neutralisant, soit en les agglutinant, *soit en les précipitant*.

Notre intention n'est nullement de faire une étude complète des anticorps précipitants. Nous voulons simplement situer notre sujet, le mettre dans son cadre et rappeler ici que les précipitines ou anticorps précipitants sont la résultante d'une réaction spécifique défensive de l'organisme envahi par des substances étrangères. Ces anticorps précipitants sont toujours développés dans le sérum et surviennent soit après l'injection de microbes, de sérum ou d'humeurs d'un autre animal, soit après l'introduction dans l'organisme de substances chimiques albuminoïdes.

Le seul point qui retiendra notre attention est que ces mêmes anticorps précipitants donnent parfois naissance à des accidents dont nous nous proposons de rapporter la pathogénie.

Pour étudier le mécanisme intime des réactions produites par un sérum précipitant, il fallait prendre un antigène relativement assez simple, donnant un anticorps précipitant assez facilement décelable, bref, partir d'une expérience pas trop complexe dans laquelle la constitution des corps en présence serait connue, autant que cela est possible à l'heure actuelle, et dont on pourrait suivre et expliquer pas à pas l'évolution.

En somme, réaliser une des expériences les plus simples dans lesquelles intervient un sérum précipitant, tel est le

but qu'a poursuivi M. J. Danysz, lorsqu'il a étudié l'évolution des arsénobenzènes dans l'organisme, et c'est en nous inspirant de ses travaux que nous allons essayer d'exposer la pathogénie des accidents provoqués par le Luargol.

II

TRANSFORMATIONS DES ARSENOBENZÈNES DANS L'ORGANISME

Le luargol ou « 102 de Danysz », est un des quatre arsénobenzènes utilisés en thérapeutique. C'est un produit dont les composés acides ou alcalins se présentent sous l'état colloïdal; c'est dire qu'introduits dans l'organisme, ces composés ne pourront être éliminés tels quels, l'organisme ne pouvant se débarrasser que des substances se présentant au niveau de ses organes d'élimination sous l'état cristalloïde. Le luargol devra donc subir des modifications qui le transformeront en produit soluble, forme nouvelle sous laquelle il pourra être éliminé par les urines.

Ce sont ces transformations du luargol dans l'organisme que nous nous proposons d'étudier pour l'instant: *en d'autres termes, les propriétés physico-chimiques des arsénobenzènes vont nous arrêter.*

A vrai dire, ces propriétés physico-chimiques des arsénobenzènes sont connues depuis peu de temps; jusqu'à ce jour on ne s'était occupé que de leurs propriétés biologiques, magistralement étudiées du reste par J. Bordet, Ehrlich, etc.. Mais les récentes expériences de M. J. Da-

nysz ont jeté un jour tout nouveau sur cette question de la transformation des arsénobenzènes dans l'organisme et la similitude des réactions constatées dans ce cas avec celles que l'on observe dans l'anaphylaxie et dans les maladies infectieuses, a permis d'étendre aux accidents de ces derniers états la théorie pathogénique si séduisante et si satisfaisante, assise sur des expériences de laboratoire des plus rigoureuses, que M. Danysz donne des accidents provoqués par son « 102 ».

*
*
*

Allons du simple au compliqué.

VOICI LES FAITS:

Du luargol est introduit dans un organisme. Ce luargol agit en véritable antigène qu'il est, et provoque l'apparition d'un anticorps spécifique, l'antiluargol, nettement mis en évidence par des expériences de M. Danysz, dont nous regrettons de ne pouvoir donner le détail (Cf. compte-rendu de l'Académie des sciences, 7 mai 1917). Cet anticorps jouit d'une propriété particulière, c'est qu'il est précipitant pour son antigène: on constate, en effet, *in vivo* et *in vitro* la formation d'un précipité.

Si *in vitro* on mélange du luargol et du sérum d'un animal déjà injecté, c'est-à-dire du luargol et de l'antiluargol (un antigène et son anticorps), on obtient un précipité: l'antiluargol précipite le luargol; on n'obtient jamais la coagulation totale du luargol: il en reste toujours à l'état libre en quantité plus ou moins abondante; ce précipité

ne persiste pas: dans certains cas il se redissout rapidement en quelques minutes ou en quelques heures; dans d'autres cas il ne se dissout que petit à petit jusqu'à disparition complète.

Ce même précipité se produit *in vivo*, mais ici on constate en plus, que dans certains cas, l'introduction d'arsénobenzènes dans l'organisme provoque des troubles des plus variés, des phénomènes d'intoxication, plus ou moins alarmants: troubles gastro-intestinaux, congestions, dyspnée, urticaire, tremblements, crises convulsives, céphalées, hypothermie, etc., troubles auxquels on a donné le nom de crises nitritoïdes des arsénobenzènes.

LEUR EXPLICATION:

Les travaux publiés par MM. Queyrat, Darier, Milian, Ravaut, Emery, Ch. Fleig, etc., et les expériences de M. Danysz ont abouti aux conclusions suivantes:

« Tous les produits mono ou disodiques du groupe de l'arsénobenzol ainsi que les composés arsénio-phosphorés se troublent et donnent des précipités en présence du chlorure de sodium, des oxalates, carbonates, sulfates et surtout des phosphates alcalins et magnésiens. Dans certains cas, l'action est purement catalytique, dans d'autres il y a de véritables combinaisons. Certains de ces précipités peuvent se redissoudre dans le même liquide, d'autres restent insolubles même dans un excès de soude. Leur formation peut être retardée ou empêchée dans certains cas par la présence du sérum sanguin, du sucre ou de la glycérine; elle peut être accélérée dans d'autres cas. »

S'appuyant sur ces conclusions, voici comment on peut expliquer, autant que peut le permettre la connaissance actuelle de la constitution chimique du sérum sanguin, la

formation du précipité qui apparaît lors de l'injection de luargol dans l'organisme :

Dans tout sérum il y a à la fois des fonctions acides et des fonctions alcalines en équilibre peu stable. L'introduction dans ce sérum d'un corps chimique bien déterminé comme le luargol (dioxydiaminoarsénobenzène stibio-bromo-argentique, va provoquer l'apparition de réactions chimiques. Les réactions qui se produiront, on le devine *a priori*, ne seront point simples étant donné la complexité des corps mis en présence. Néanmoins on peut se les représenter de la façon suivante : supposons que l'on injecte dans un organisme du luargol disodique (1) ; le sang de l'animal injecté contient des gaz, des sels, des lécithines, etc., qui agiront sur le luargol pour donner de nouveaux produits ; ces nouveaux produits sont insolubles et ce sont eux précisément qui constituent le précipité dont nous avons déjà parlé. On peut très bien s'expliquer que la fonction acide du sérum agissant d'abord, parce qu'il y a dans le sérum un peu d'acide carbonique libre, neutralise une certaine quantité de soude et fait précipiter une certaine quantité de luargol à l'état de base. Telle est l'origine du précipité. Mais ce précipité ne persiste pas : il diminue d'abord pour disparaître ensuite et on explique cette dissolution en disant : aussitôt le précipité formé, la fonction alcaline du sérum entre en jeu pour empêcher la coagulation de ce qui reste encore en solution et même pour redissoudre une partie du précipité déjà formé.

Et déjà nous entrevoyons que le résultat final de ces réactions dépendra de la prédominance de telle ou telle

(1) Le Luargol, insoluble à l'état de base, est soluble à l'état mono et bibasique et aussi lorsqu'il est en combinaison avec certains acides : chlorhydrique, phosphorique, citrique, etc.

fonction d'un sérum (acide ou alcaline); déjà nous devinons que chaque animal ayant un sérum à composition chimique variable suivant l'espèce, le moment, la morbidité, la préparation par une ou plusieurs injections préalables, le résultat final de ces réactions sera différent suivant les cas; déjà nous nous expliquons que quand on mélange du luargol et son anticorps, la neutralisation ne soit jamais complète, une partie des deux produits restant toujours libre.

LEUR INTERPRÉTATION:

La pathogénie des accidents survenus lors de l'injection dans l'organisme d'arsénobenzènes avait déjà été prévue par Ch. Fleig qui les attribuait d'une part à l'action purement mécanique du précipité qui se forme dans le sang et peut causer des embolies, et d'autre part à la fixation par les tissus de la partie du produit qui est restée en solution.

L'action mécanique avait été nettement constatée par Ch. Fleig avec une certitude on ne peut plus probante: à l'autopsie des animaux morts en quelques minutes à la suite d'une injection d'une forte dose en solution concentrée, il trouvait dans le cœur droit des petits grumeaux analogues à ceux qui se forment au fond des tubes dans les expériences *in vitro* et qui se redissolvent également dans un petit excès de soude; les poumons étaient fortement congestionnés, parsemés de point hémorragiques; le système nerveux central, tous les organes présentaient de semblables infarctus.

Peut-on trouver preuves plus éclatantes d'embolies causées par le précipité?

En plus de cette coagulation dans le sang, qui peut dé-

terminer des embolies dans les capillaires, les arsénobenzènes agissent d'autre part, physiquement et chimiquement en troublant plus ou moins profondément l'équilibre chimique et osmotique du sang, et par contre-coup, les échanges entre le plasma et les cellules des tissus et des organes.

Le mécanisme intime de ces combinaisons intra-cellulaires nous est encore complètement inconnu, mais pourquoi ne serait-il pas le même que celui des réactions étudiées dans le sang? La composition chimique des corps en présence autorise cette hypothèse; un jour peut-être, pourra-t-on expérimentalement l'établir d'une façon absolue. Pour l'instant il résulte des expériences faites par Mlle Michel dans le laboratoire de M. Danysz que la majeure partie du luargol resté dans l'organisme a été fixée par les éléments du sang, très probablement surtout par les leucocytes, transportée dans le foie, la rate et les organes hémopoiétiques. On peut en conclure que les tissus ou organes qui sont le siège d'une congestion fixeront et retiendront une quantité plus grande de luargol que les tissus sains.

On comprend ainsi aussitôt les troubles rénaux, intestinaux, hépatiques ou nerveux produits par l'injection d'un arsénobenzène dans le cas de lésions viscérales préexistantes; on peut s'expliquer de la même façon la destruction rapide des tréponèmes au niveau des lésions primaires et secondaires de la syphilis.

A la lumière des considérations précédentes, la pathogénie de la symptomatologie des accidents produits par les arsénobenzènes apparaît, nous semble-t-il, d'une manière on ne peut plus évidente: d'une part, l'apparition et la multiplicité des symptômes, s'expliquent par la localisation des précipités, d'autre part, la variabilité des symp-

tômes et leur degré de gravité différent suivant les individus, s'expliquent par un hypersensibilité, une prédisposition spéciale du malade, une richesse plus grande du plasma en sels.

D'ailleurs cette théorie humorale des accidents des arsénobenzènes ne peut pas être contestée ainsi que l'a affirmé M. Milian à la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, le 8 mai 1919: cette théorie est, en effet, appuyée sur un nombre considérable de faits et sur la thérapeutique de ces accidents par l'adrénaline.

En somme, la pathogénie des troubles provoqués par les arsénobenzènes s'explique par la formation d'un précipité, et la guérison, par la dissolution du précipité et la transformation d'un colloïde en cristalloïdes assimilables. Ces deux réactions successives: coagulation par précipitation, dissolution du coagulum ne sont rien moins qu'un véritable phénomène de « digestion », digestion qui provoquera des troubles plus ou moins graves chaque fois que la dose d'arsénobenzène injecté sera supérieure à la capacité digestive du milieu intérieur de l'organisme traité.

Dans cette hypothèse, la cause des troubles serait une « indigestion » dont les suites peuvent être graves, parce que les réactions digestives se passent dans le milieu intérieur de l'organisme, milieu intérieur qui ne possède pas d'organes spécialement adaptés pour l'élimination de l'excès du produit injecté, transformé en précipité et qu'il est incapable de dissoudre rapidement.

Voici d'ailleurs, pour résumer ce chapitre des transformations des arsénobenzènes dans l'organisme, les résultats des expériences de Danysz tels qu'ils sont exposés, à quelques termes près, par l'auteur lui-même:

1° Les composés acides ou alcalins des arsénobenzènes sont des substances de nature colloïdale qui présentent des affinités déterminées pour certaines substances de l'organisme et ne peuvent être ni assimilées, ni éliminées, sans avoir subi une transformation spéciale.

2° Cette transformation consiste en deux réactions successives: formation d'un précipité et redissolution de ce précipité;

3° La formation du précipité résulte uniquement des affinités chimiques des arsénobenzènes pour les gaz et les sels qui circulent dans le sang normal où sont contenus dans les cellules et qui forment avec les arsénobenzènes des composés insolubles ;

4° La solubilisation du précipité résulte très probablement de la combinaison des arsénobenzènes avec certaines bases organiques et de leur sulfonation qui a pour résultat de former ainsi des composés très stables, solubles dans des milieux neutres et qui ne précipitent pas par les sels. Sous cette forme le produit peut être partiellement assimilé ou éliminé;

5° La toxicité apparente des arsénobenzènes ne résulte pas seulement d'une action toxique directe sur les tissus, mais encore de leur combinaison avec certaines substances du sang (anticorps); cette combinaison ne devient pas pathogène par suite de la formation d'un poison nouveau (apotoxine de Ch. Richet), mais uniquement parce qu'elle a pour résultat la formation d'un précipité, qui, lorsqu'il se produit dans le sang, bouche les capillaires et produit ainsi des embolies, des infarctus, des congestions, etc., dont la localisation et l'intensité se traduisent par des troubles plus ou moins légers ou graves;

6° Une première injection immunise l'organisme dans la grande majorité des cas contre la réaction précipitante

des injections suivantes, ce qui indique que la première injection provoque dans l'organisme une formation continue de produits solubilisables;

7° Dans certains cas, très rares, il y a au contraire inhibition de la fonction de sécrétion des produits solubilisants et l'organisme devient plus sensible à la deuxième injection qu'il ne l'était à la première.

En généralisant la théorie pathogénique, que nous venons d'exposer à propos des accidents provoqués par le luargol, et en l'appliquant à tous les accidents produits par les sérums précipitants, nous aurons satisfait à la première partie du titre de ce travail.

Si maintenant, abandonnant la méthode synthétique, nous analysons certains symptômes cliniques et les comparons aux réactions des arsénobenzènes, nous pourrions en tirer des conclusions pathogéniques qui étendraient considérablement l'action des anticorps précipitants et donneraient l'explication de presque tous les phénomènes morbides.

C'est ce que nous allons essayer de faire pour l'anaphylaxie et pour les maladies infectieuses.

III

UNE CONCEPTION NOUVELLE DE L'ANAPHYLAXIE

Il a été démontré que tout en étant des produits obtenus par synthèse et d'une composition chimique définie et bien connue, les arsénobenzènes possédaient toutes les propriétés physiologiques des albumines et provoquaient dans l'organisme, exactement les mêmes réactions que les antigènes biologiques.

C'est ainsi que des arsénobenzènes injectés dans les veines, à certaines doses, ne donnent à la première injection aucune réaction apparente, mais provoquent à la seconde (*soulignons au passage ce délai nécessaire*) une crise, en tous points comparable à celles décrites sous le nom de crises anaphylactiques. C'est ainsi que de même que pour les albumines étrangères, on peut vacciner les animaux sensibilisés contre ces crises anaphylactiques par des injections subintrantes, ainsi que l'a montré M. Besredka. De même on trouve (nous l'avons déjà vu) dans le sérum d'un animal qui a reçu une première injection, un anticorps que l'on ne trouve pas dans le sang des animaux neufs et qui précipite cet arsénobenzène *in vitro*.

Comment ne pas être frappé par la ressemblance qui existe entre les accidents des arsénobenzènes tels que nous venons de les relater et les troubles provoqués par les injections déchaînantes des albumines étrangères?

M. Danysz, en injectant des lapins avec du sérum de mouton ou du sérum de cheval a montré qu'il apparaissait dans le sang des animaux traités une substance (un anti-corps) qui forme un précipité *in vivo* et *in vitro* avec le sérum de l'espèce qui a fourni l'injection. Ce précipité *in vivo* lors de l'introduction d'une albumine étrangère, dans un organisme avait été vu avant M. Danysz. Vieille est déjà l'expérience de Hayem, de 1899, sur les altérations du sang: elle vaut qu'on la rapporte car c'est Hayem qui, le premier, indiqua ce qui se passait lorsque l'on injectait deux fois de suite, à douze jours d'intervalle, du sang de bœuf dans la veine d'un chien. Le sang du chien, dit Hayem, renferme une « fine coagulation par précipitation granuleuse. Ce sont ces petites masses de matière albuminoïde qui sont l'origine des embolies; lorsque ces embolies sont très nombreuses et capables d'interrompre plus ou moins la circulation, les animaux ne tardent pas à succomber, mais on comprend que, dans certains cas, elles puissent déterminer des lésions locales peu étendues et permettre aux animaux de survivre. L'injection de sérum de bœuf chez un chien ne représente qu'un cas particulier de ces sortes d'injections coagulantes. »

A la constitution chimique près des antigènes, il ne paraît y avoir aucune différence entre ce précipité et celui que Fleig avait constaté dans le cœur droit des animaux morts à la suite d'une injection trop concentrée de novarsénobenzol. Sans doute, on doit faire cette réserve que

dans les sciences de la nature il est toujours imprudent de se laisser guider par des analogies. Cependant il nous semble que dans les cas particuliers qui nous occupent, il serait difficile de trouver un ensemble de conditions expérimentales plus exactement superposables: mêmes causes (formation de précipités *in vivo* et *in vitro*), même période d'incubation (10 à 12 jours), mêmes symptômes, même évolution, mêmes moyens d'éviter les crises par les anesthésiques ou les vaso-dilatateurs ainsi que cela a été démontré par MM. Roux et Besredka pour l'anaphylaxie, et par M. Milian pour les crises nitritoïdes.

Ne peut-on poursuivre l'analogie plus loin et se demander si les accidents anaphylactiques ne seraient pas produits par ces précipités tout comme les crises nitritoïdes des arsénobenzènes?

Nous nous excusons de glisser sur les théories émises jusqu'à ce jour pour expliquer les accidents anaphylactiques. L'anaphylaxie est, à l'heure actuelle, un problème encore trop complexe et assez confus, qui nécessiterait des développements dépassant de beaucoup les limites que nous avons fixées à ce modeste travail. Nous citerons simplement qu'on est quelque peu surpris lorsqu'on avance dans l'étude de cette question, car chaque auteur qui l'aborde l'explique à l'aide d'une théorie nouvelle: chaque nouvel apport, au lieu d'éclaircir ce problème, semble le compliquer. C'est ainsi qu'après la théorie de l'apotoxine de Ch. Richet ce sont les théories de Friedberger, celles de von Pirquet et Schick, de Besredka, de Nicolle, de Weill Hallé et Lemaire, de Wassermann et Reisser, de Bordet, de Le Dantec et tout récemment la théorie vasculo-sanguine hémoclassique de Widal et ses élèves qui, tour à tour, ont essayé d'expliquer les accidents anaphylactiques

Laquelle de ces théories est la vraie? A l'heure actuelle

on ne saurait se prononcer. Chacune de ces théories contient une part de vérité car elles sont toutes basées sur des expériences ou des observations des plus rigoureuses, que l'on ne saurait contester.

Ces diverses théories sont peut-être conciliables, mais le lien qui les unirait est encore à trouver (1).

En présence de si nombreuses interprétations des phénomènes anaphylactiques, nous donnerions volontiers la préférence à la théorie suivante de M. Danysz, non seulement parce que cette théorie explique des accidents dont nous nous occupons en ce moment (réserve faite des quelques objections que nous rapportons plus loin), mais encore parce que cette théorie est une théorie générale capable de faire comprendre tous les phénomènes morbides à l'aide du même mécanisme et qu'il plaît à l'esprit de voir des symptômes cliniques semblables, avoir la même pathogénie :

Un antigène-albumine est introduit dans le sang d'un animal; après une période d'incubation de 12 à 15 jours apparaît dans le sang de cet animal un anticorps spécifique précipitant *in vivo* et *in vitro* l'antigène qui a servi pour l'injection; c'est la formation de ce précipité dans les capillaires qui va, lors d'une nouvelle injection, provoquer de ci de là des embolies; c'est ce précipité qui va produire le choc anaphylactique; *et c'est ce précipité*

(1) Le tout récent article de M. le professeur Widal (*Presse médicale* 1920, 3 Avril). — Etudes sur certains phénomènes de choc observés en clinique) montre cependant que la distance est toute proche entre sa théorie de la crise vasculo-sanguine hémoclasique, et la théorie que nous rapportons de M. Danysz, plus proche dans tous les cas qu'entre l'une quelconque de ces théories et l'apotoxine de Ch. Richet. Il semble donc que l'on puisse entrevoir aujourd'hui dans les modifications physiques, chimiques et cytologiques du milieu intérieur le secret des accidents anaphylactiques.

seul qui est la cause des accidents constatés, car l'injection dans la veine de l'animal du mélange antigène-anti-corps privé de ce précipité est supportée sans provoquer la moindre réaction.

Telles sont les conclusions des expériences récentes de M. Danysz : précipités et embolies, voilà donc, semble-t-il, la véritable pathogénie des accidents anaphylactiques.

Et effectivement, Hamburger et Moro ont attribué les accidents éruptifs post-sérothérapiques à la précipitation dans les petits vaisseaux du sérum injecté, par les précipitines du sang du sujet : cela donnerait de petites thromboses intracutanées causant l'éruption. Marfan et Le Play ont accepté cette hypothèse pour la pathogénie d'accidents consécutifs aux injections de sérum antidiphthérique.

Ces faits, nous le savons, sont discutés : Widal, en effet, a montré que le sérum de certains malades peut précipiter le sérum de cheval sans que l'injection de ce dernier sérum à ces malades ait produit d'éruption cutanée. Réciproquement, Sabrazès et Delaunay ont constaté trois poussées éruptives post-sériques chez des malades dont le sérum ne précipitait pas *in vitro* le sérum de cheval antidiphthérique utilisé.

Ces objections, on doit le reconnaître, mériteraient qu'on les étudie de plus près ; il nous semble cependant que les récentes expériences de Danysz sont venues jeter un jour tout nouveau sur ces crises anaphylactiques et apporter un solide appui à la théorie « précipités-embolies ».

En réalité, ces phénomènes anaphylactiques se présentent sous un jour beaucoup moins simpliste que celui sous lequel nous les avons exposés dans le chapitre précédent. A dessein nous les avons ainsi schématisés à l'extrême

pour entrer maintenant dans quelques détails complémentaires.

Nous avons vu que les transformations des arsénobenzènes dans l'organisme ne sont autre chose qu'un véritable phénomène de digestion en dehors du tube digestif, donc phénomène de digestion dans le milieu intérieur. La dose d'arsénobenzène injecté dépasse-t-elle la capacité digestive de ce milieu intérieur qui n'est pas spécialement adapté à cette fonction, une indigestion apparaît, l'excès du produit injecté est transformé en précipité qui ne sera dissous que plus ou moins lentement et qui produira les accidents que nous connaissons.

Les travaux de E. Duclaux, Nicolle, Pozerski, Abt, Danysz, ont montré qu'une digestion analogue se produisait lors de l'introduction dans l'organisme d'une albumine qui lui est étrangère. Cette albumine, telle quelle, n'est pas assimilable; elle doit être transformée et cette transformation consiste dans les deux réactions successives: coagulation par précipitation, dissolution du coagulum.

Ici encore la digestion s'effectue dans l'appareil circulatoire et voici comment M. Danysz en explique le mécanisme: une première injection n'est pas suivie de réaction notable; il se produit alors une digestion qui s'effectue très certainement, d'après Cantacuzène, à bas bruit, dans certains organes, en particulier le foie, la rate, le pancréas, les organes lymphoïdes; il n'y a pas encore de digestion dans le sang parce qu'il n'y a pas dans ce sang suffisamment de réactif digestif, suffisamment d'anticorps; cet anticorps, réactif digestif, se produira en excès (l'organisme, une fois sollicité, produit toujours en excès); cet excès passera nécessairement dans le sang, de sorte que, lors d'une injection ultérieure, la digestion se fera

dans les vaisseaux sanguins mêmes : un précipité se formera donc à l'intérieur de ces vaisseaux, obstruera les capillaires, d'où embolies dangereuses.

Et l'anaphylaxie apparaît ainsi comme une crise d'indigestion à l'intérieur des capillaires.

IV

ESSAI D'EXPLICATION PATHOGENIQUE DE LA SYMPTOMATOLOGIE DES MALADIES INFECTIEUSES

Continuant la comparaison des analogies en les recherchant maintenant dans le domaine des maladies infectieuses, nous serons frappés par l'identité parfaite des réactions qui se passent entre les sérums et les microbes ou leurs toxines, d'une part, et de celles que nous avons déjà étudiées au sujet des arsénobenzènes et de l'anaphylaxie, d'autre part.

Dans les trois cas, en effet, l'étiologie est la même : l'introduction dans l'organisme d'une substance étrangère (luargol, albumine étrangère, microbe ou toxine).

Dans les trois cas cet antigène peut ne provoquer aucun accident : l'organisme s'en débarrasse ou l'utilise sans réaction apparente. Mais cet antigène peut devenir pathogène, et dans cette hypothèse, qu'il s'agisse d'arsénobenzènes ou d'antigènes biologiques, l'état morbide n'apparaît qu'après un laps de temps d'une constance remarquable ; cette incubation que nous avons soulignée dans les ac-

cidents produits par les arsénobenzènes, que nous avons retrouvée d'une durée égale environ dans les accidents anaphylactiques, est classique dans toutes les maladies infectieuses.

Dans les trois cas la similitude de la symptomatologie a été remarquée par tous les cliniciens: céphalées, congestions, éruptions, troubles gastro-intestinaux, etc., sont manifestations communes.

Ces analogies, si exactement superposables, dans les réactions des arsénobenzènes et des antigènes biologiques quels qu'ils soient, nous obligent à admettre que ces différentes substances d'origines si diverses cependant, doivent avoir des caractères communs et surtout des affinités comparables pour les substances qu'elles rencontrent dans l'organisme.

Il est incontestable, en effet, que ces antigènes, qui possèdent une constitution chimique particulière et qui de plus sont, tels quels (colloïdes), inassimilables, peuvent et doivent subir dans l'organisme, au contact des complexes chimiques qui entrent dans la constitution de ce dernier, des modifications, des transformations, dont la fin normale est l'élimination sans accidents.

Mais, dans certains cas particuliers, ces transformations, ces véritables digestions ne peuvent s'effectuer sans à coups. Nous avons essayé d'établir que pour le luargol et les albumines étrangères, les accidents provoqués par ces indigestions étaient dûs aux sérums précipitants. Les analogies que nous venons de grouper ne nous permettent elles pas d'appliquer la même théorie pathogénique aux symptômes des maladies infectieuses, et ne peut-on schématiser comme il suit l'évolution des accidents infectieux?

A l'origine de toute infection se retrouve la contagion par un microbe ou un virus. (Nous glissons sur l'action

directe du microbe sur l'organisme: elle sort du cadre de notre travail). Ce microbe sécrète des toxines. Pour M. Danysz, les toxines microbiennes ne doivent plus être considérées comme des agents d'empoisonnement directs d'un tissu ou d'une cellule; pour lui, la lésion, le symptôme pathologique, doivent être considérés comme *une réaction nécessaire, résultant des affinités chimiques entre la toxine d'une part, et le sérum sanguin, d'autre part.*

Il semble bien, en effet, que les toxines microbiennes n'agissent pas directement sur les tissus: la cuti-réaction tuberculeuse négative chez un individu sain, ne le prouve-t-elle pas jusqu'à l'évidence?

C'est donc du côté des réactions physico-chimiques humérales que l'attention doit être attirée:

Les microbes sécrètent des toxines; ces toxines, antigènes, vont provoquer l'apparition d'anticorps spécifiques ou antitoxines. Mais ces anticorps n'apparaissent, ne sont décelables, qu'après une période d'incubation plus ou moins longue durant laquelle microbes ou toxines peuvent se retrouver dans le sang ou dans un organe déterminé. Durant cette période d'incubation les anticorps se forment peu à peu mais le malade ne présente aucun signe clinique. Puis subitement les symptômes de la maladie apparaissent, c'est la fin de la période d'incubation et le commencement de la période d'état. Nous savons, d'après les travaux de Hamburger et Moro, Vaughan, Jobling, qu'avec l'apparition des symptômes coïncide l'apparition des anticorps dans le sang: alors seulement, en effet, les anticorps deviennent décelables. Durant cette période d'état, il s'établit un certain état d'équilibre entre la multiplication des microbes et la production des anticorps coagulants et dissolvants; durant cette période d'état les manifestations pathologiques sont causées par la formation des

précipités dans le sang et dans les cellules de certains tissus. Ces précipités, suivant leur localisation dans tel ou tel organe (peau, poumon, etc.), expliquent les différents symptômes de la maladie; suivant leur nombre, leur prédominance dans des organes nobles, expliquent la gravité de l'affection; suivant leur composition chimique ont peut être des organes électifs de formation; suivant leur persistance, expliquent la longueur de l'affection. C'est, qu'en effet, la durée de la formation des précipités dépend de la prédominance de la réaction précipitante sur la réaction dissolvante. Quand la réaction dissolvante commence à prédominer, ce sera le moment de la convalescence. Il paraît probable que ce sont le foie, la rate et peut-être aussi le pancréas et les glandes lymphoïdes qui jouent le rôle principal dans la production des agents dissolvants des précipités. Les leucocytes auxquels Metchnikoff avait attribué un si grand rôle défensif seraient de simples agents de transport des précipités dans les glandes que nous venons de citer. Ces glandes, en d'autres termes, interviendraient opportunément à un moment donné pour modifier l'état chimique du sang, et dès lors, on entrerait dans la convalescence pour aboutir à la guérison.

Telle est, dans ses grandes lignes, la théorie qui, se basant sur les propriétés des sérums précipitants, (précipités et embolies) essaye d'expliquer la pathogénie des signes cliniques observés au cours des maladies infectieuses.

Et ici aussi, comme dans les chapitres précédents, on peut expliquer, par une « indigestion » dans le milieu intérieur les accidents infectieux :

Il est facile, en effet, de comprendre que sous l'action continue de nouvelles quantités d'antigènes provenant de la mort spontanée ou de la destruction de microbes qui

continuent à se multiplier, il se forme, dans l'organisme, des quantités de plus en plus grandes d'anticorps, et l'excès de ces anticorps qui *surcharge* d'abord, jusqu'à un certain maximum, les cellules à l'intérieur desquelles ii s'est formé, est versé ensuite dans le sang. A un moment donné, l'anticorps apparaîtra *en excès* dans le sang, et il semble tout à fait logique d'admettre, qu'à ce moment, des phénomènes d'indigestion pourront se produire, semblables en tous points à ceux qui ont été décrits dans le chapitre des arsénobenzènes et dans celui de l'anaphylaxie.

V

CONCLUSIONS

A regret nous devons abandonner au point où il en est ce travail. Nous savons combien il est incomplet, combien surtout est schématique la théorie que nous venons de donner des accidents infectieux. Pour des raisons diverses nous n'avons pu entrer dans plus de détails à ce sujet: nous aurions voulu montrer que cette théorie ne s'applique pas à tous les états infectieux, car dans certaines maladies infectieuses les anticorps ne sont pas précipitants pour leurs antigènes; nous aurions voulu approfondir cette importante question de la défense de l'organisme. Nous nous excusons de ne l'avoir pas fait. Depuis le début de notre travail, d'ailleurs, jusqu'à la fin, nous avons entr'ouvert d'immenses chapitres de la pathologie générale et nous les avons tous à peine effleurés. Notre ambition était simplement d'exposer une théorie pathogénique récente de la symptomatologie infectieuse, théorie générale ne visant aucun cas particulier: nous sommes partis pour cela des sérums précipitants et, du simple au composé, nous nous sommes efforcés, schématisant à l'extrême, de construire pierre à pierre cette nouvelle conception des accidents infectieux.

Les conclusions de notre travail peuvent se résumer en peu de mots :

Les accidents produits par les arsénobenzènes, ceux connus sous le nom de crises anaphylactiques et les symptômes des maladies infectieuses paraissent avoir une pathogénie commune explicable par les propriétés des sérum précipitants.

Des arsénobenzènes ou des antigènes biologiques introduits dans un organisme, provoquent, dans cet organisme, la formation d'anticorps ayant la propriété de précipiter ces antigènes.

Ces précipités sont constitués par des produits insolubles, résultants de l'action chimique des anticorps sur leurs antigènes.

Ces précipités, emportés par le courant sanguin, vont former des embolies dans les capillaires, embolies entraînant mécaniquement les accidents dont nous cherchons à établir la pathogénie.

Ces accidents ne seraient autre chose que le résultat d'une « indigestion » dans le milieu intérieur.

Et ces conclusions sont en harmonie avec les conceptions actuelles des troubles provoqués par la pénétration de substances nocives dans un organisme. Ainsi que l'indique M. Widal dans son tout récent article, ces troubles, autrefois attribués à une intoxication, paraissent relever plutôt de modifications du milieu intérieur, de crises vasculo-sanguines, d'un déséquilibre colloïdal.

Les transformations, étudiées dans notre travail, des antigènes colloïdaux en composés insolubles précipitables, entrent dans le processus général de « colloïdoclasie » de M. le professeur Widal.

BIBLIOGRAPHIE

- BESREDKA. — Anaphylaxie et antianaphylaxie.
- BOUCHARD. — Traité de pathologie générale.
- COLLET. — Précis de pathologie générale.
- DALIMIER. — Le luargol en thérapeutique humaine. *Académie des sciences*, 1917.
- DANYSZ. — Les causes de l'intolérance des arsénobenzènes et les moyens de les prévenir. *Académie des sciences*, novembre 1916.
- Les causes de l'anaphylaxie. *Académie des sciences*, décembre 1916.
- L'anti-luargol. *Académie des sciences*, mai 1917.
- Les propriétés physico-chimiques des produits du groupe des arsénobenzènes. Leurs transformations dans l'organisme. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1917.
- Pathogénie et classification des maladies infectieuses. *Revue scientifique*, juillet 1917.
- Pathogénie et évolution de la diphtérie. *Presse médicale*, août 1917.
- La lutte contre la tuberculose. *Presse médicale*, août 1917.
- L'évolution des fièvres typhoïdes et parathyphoïdes et du choléra. *Presse médicale*, janvier 1918.

- DANYSZ. — Troubles anaphylactiques aigus et chroniques. Pathogénie et thérapeutique. *Paris Médical*, avril 1919.
- FALLOISE. — Les sérums précipitants. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1902.
- FLEIG. — Toxicité du salvarsan, 1914.
- GRASSET. — Physiopathologie.
- GUI LAROCHE, Ch. RICHET fils et Fr. SAINT-GIRONS. — L'anaphylaxie alimentaire. *Actualités médicales*.
- HAYEM. — Du sang et de ses altérations anatomiques, 1889.
- WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. *Presse médicale*, 1920, 3 avril.

Vu et permis d'imprimer.
Montpellier, le 22 avril 1920.
Le Recteur,
Jules COULET.

Vu et approuvé,
Montpellier, le 22 avril 1920.
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!
